

Neu: S3-Leitlinie zum diffus grosszelligen B-Zell-Lymphom

Derzeit werden Patienten mit diffus grosszelligen Lymphomen (DLBCL) sehr unterschiedlich behandelt. Um die Versorgung der Patienten über den gesamten Krankheitsverlauf zu standardisieren und zu verbessern, hat das Leitlinienprogramm Onkologie die S3-Leitlinie «Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patienten mit einem diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und verwandten Entitäten» erarbeitet.

Das DLBCL (engl. diffuse large B-cell lymphoma) ist das häufigste Non-Hodgkin-Lymphom und gehört zu den aggressivsten. Bei der Mehrzahl der Betroffenen sind keine prädisponierenden Erkrankungen oder Risikofaktoren bekannt. Unbehandelt verläuft die Erkrankung innerhalb kurzer Zeit tödlich. Wird sie frühzeitig behandelt, können jedoch bis zu 70% der Betroffenen geheilt werden. Bei Patienten, die nicht auf die Erstlinientherapie ansprechen, bleibt das Mortalitätsrisiko allerdings weiterhin hoch.

Zeichen und Symptome

Das DLBCL ist durch eine schmerzlose Vergrösserung von Lymphknoten und/oder extranodale Manifestationen gekennzeichnet. Liegen diese nahe der Körperoberfläche, werden sie von den Patienten oft selber bemerkt. Im Körperinneren können die Manifestationen zur Obstruktion von Blutgefässen und anderen Transportwegen sowie zu Funktionsstörungen betroffener Organe führen, was mit entsprechenden Beschwerden verbunden ist. Des Weiteren kann ein DLBCL mit Allgemeinsymptomen wie Fieber, Nachtschweiss oder einer unbeabsichtigten Gewichtsabnahme verbunden sein.

Diagnostik

Im Rahmen der Diagnostik ist zur Abgrenzung gegenüber anderen Erkrankungen eine Biopsie aus einem maligne veränderten Bereich erforderlich. Da histologisch relevante Eigenschaften eher in grossen als in kleinen Biopsien identifiziert werden können, empfiehlt die neue Leitlinie die Exzision eines gesamten Lymphknotens. Falls diese oder eine andere offene Biopsie nicht möglich ist, raten die Experten zu einer Ultraschall- oder CT-gesteuerten Stanzbiopsie.

Sobald die histologische Diagnose vorliegt, werden das Ausbreitungsstadium des Lymphoms sowie die Risikofaktoren und Organfunktionen

des Patienten evaluiert. Zur Bestimmung der Tumorausbreitung wird eine Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) empfohlen. Mit Hilfe der CT kann die Grösse der Lymphommanifestationen, anhand der PET die Stoffwechselaktivität ermittelt werden. Als Tracer dient üblicherweise [18F]Fluordesoxyglukose (FDG), da sich diese Substanz in fast allen DLBCL anreichert. Aufgrund der hohen Sensitivität gilt die PET/CT für das Staging beim DLBCL mittlerweile als Goldstandard.

Jüngeren Frauen sollten fertilitätserhaltende Massnahmen angeboten werden, sobald die histologische Diagnose vorliegt. Für ältere Patienten empfehlen die Leitlinienexperten ein geriatrisches Assessment, um sie zur Abschätzung der Therapieverträglichkeit und der Prognose in «fit», «unfit» oder «frail» klassifizieren zu können. Da es sich beim DLBCL um eine rasch progrediente Erkrankung handelt, ist die Diagnostik bei kurativem Therapieziel nach der histologischen Evaluierung möglichst innerhalb von zwei Wochen abzuschliessen.

Erstlinientherapie

In Studien hat sich eine Chemotherapie mit dem CHOP-Regime (C = Cyclophosphamid; H = Doxorubicin O = Vincristin; P = Prednison) gegenüber anderen Schemata als weniger toxisch erwiesen. Durch Hinzufügen des CD-20-Antikörpers Rituximab konnte die Effektivität der Therapie dann nochmals entscheidend verbessert werden. Eine R-CHOP-basierte Chemotherapie im Abstand von 14 oder 21 Tagen gilt deshalb mittlerweile als Therapiestandard. Bei Zugabe anderer CD20-Antikörper wie Obinutuzumab wurde keine Verbesserung der Überlebenszeiten beobachtet. Die individuelle Behandlungsstrategie orientiert sich am Alter, an der körperlichen Verfassung und an den Risikofaktoren der betroffenen Patienten (*Abbildung*).

Erstlinientherapie bei jungen Patienten (≤ 60 Jahre)

Für junge Patienten bis zu 60 Jahren, bei denen keine körperliche Einschränkung vorliegt, empfehlen die Experten eine Immunchemotherapie mit R-CHOP oder einem ähnlichen Regime. Damit können Heilungsraten von 60 bis 70% erreicht werden. Die meisten Patienten werden entsprechend dem Therapiestandard über 6 Zyklen mit R-CHOP behandelt. Bei jungen Patienten mit sehr günstiger Prognose (aalPI = 0 ohne Bulk) kann die Dosis auf 4 Zyklen CHOP in Kombination mit 6 Applikationen Rituximab reduziert werden. Patienten mit erhöhtem Risiko können von intensiveren Regimen wie R-ACVBP, R-CHOEP oder R-CHP-Polatuzumab profitieren. Nach Beendigung der Immunchemotherapiezyklen wird eine Remissionskontrolle mit PET/CT vorgenommen.

Für Patienten, die eine Remission erreichen, ist keine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorgesehen, weil damit in Studien kein signifikanter Überlebensvorteil erreicht werden konnte. Bei PET-positivem Restbefund nach der Immunchemotherapie empfehlen die Leitlinienexperten eine konsolidierende Bestrahlung. Mit dieser Massnahme können ähnlich gute Ergebnisse wie bei PET-negativen Patienten erzielt werden.

Erstlinientherapie bei fitten älteren Patienten (61 bis 80 Jahre)

Bei fitten älteren Patienten (61 bis 80 Jahre) mit hoher Tumorlast raten die Experten zu einer Vorbehandlung mit Prednison. Damit können die therapieassoziierte Mortalität gesenkt und die Verträglichkeit verbessert werden. Ansonsten ist auch für ältere Patienten mit uneingeschränkter Behandlungsfähigkeit eine kurative Immunchemotherapie mit R-CHOP oder einem ähnlichen Regime vorgesehen. Älteren Personen mit einem IPI 2–5 sollte R-CHP-Polatuzumab angeboten werden, weil diese in einer Subgruppenanalyse der Studie POLARIX hiervon im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben in besonderem Masse profitierten. Nach Erreichen einer Remission wird für ältere fitte Patienten ebenfalls keine Erhaltungstherapie empfohlen.

Erstlinientherapie bei sehr alten Patienten (≥ 81) oder bei Patienten mit Komorbiditäten

Auch bei sehr alten Patienten oder bei Patienten mit schweren Komorbiditäten ist eine Vorbehandlung mit Steroiden von Nutzen. Für Patienten dieser Gruppe, die aufgrund mangelnder Belastbarkeit nicht mit dem Standardregime behandelt werden können, empfehlen die Experten eine dosisreduzierte Therapie mit R-CHOP (R-mini-CHOP) oder alternativ eine Behandlung mit R-Bendamustin. Falls eine systemische The-

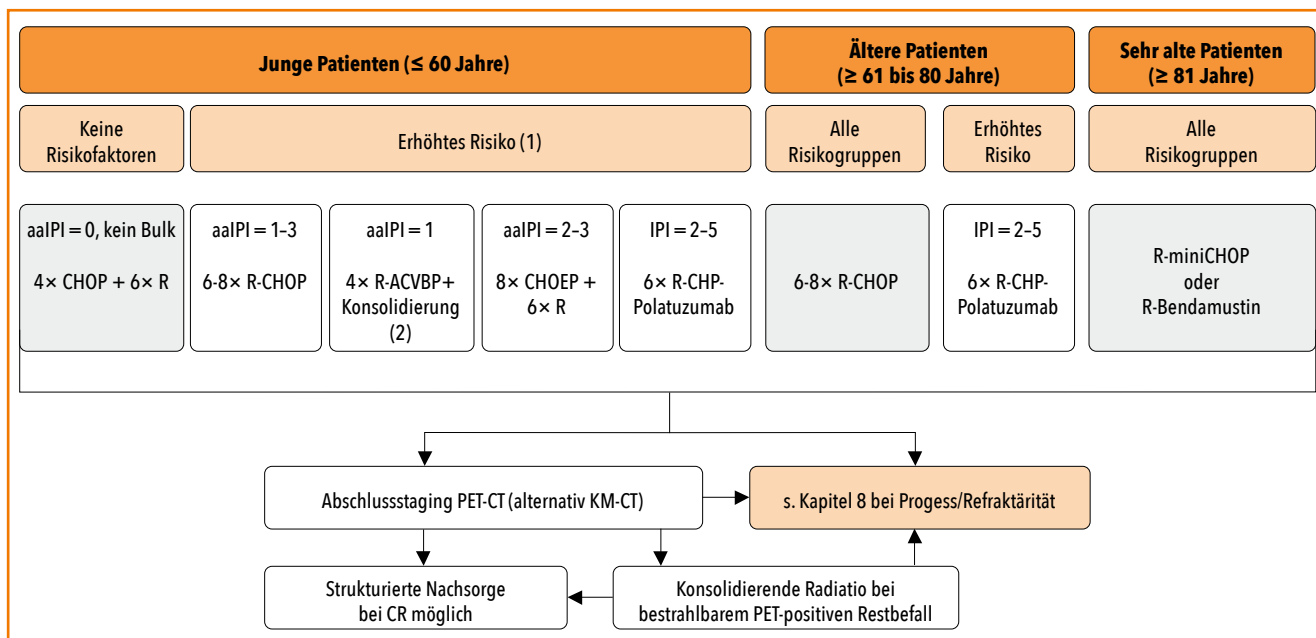


Abbildung: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie (adaptiert nach S3-Leitlinie, siehe Kasten)

¹ Die unterschiedlichen Regime für junge Patienten mit erhöhtem Risiko wurden bisher nicht untereinander verglichen. ² Die Konsolidierung in der LNH03-2B Studie bestand aus 2 Gaben Methotrexat, 4 Zyklen Rituximab/Ifosfamid/Etoposid und abschliessend 2 Zyklen Cytarabin.

Abkürzungen: aalPI = altersadjustierter Internationaler Prognostischer Index; CR = Komplette Remission (complete remission); IPI = Internationaler Prognostischer Index; KM-CT = Kontrastmittel-Computertomographie; PET-CT = Positronenemissionstomographie/Computertomographie; R-ACVBP = Rituximab, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vindesin, Bleomycin, Prednison; R-Bendamustin = Rituximab, Bendamustin; (R)-CHOP = (Rituximab), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison; R-CHP-Polatuzumab = Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison, Polatuzumab vedotin; R-miniCHOP = niedrig dosiertes R-CHOP-Regime

rapie nicht möglich ist, kann eine Bestrahlung zur Symptomkontrolle angeboten werden.

Besondere Subgruppen

In einem eigenen Kapitel geben die Experten Empfehlungen für Patientenuntergruppen, die eine spezifische Therapie benötigen. Dazu gehören

- genetisch definierte Subgruppen inklusive des High-grade B-Zell-Lymphoms mit Translokation von MYC, BCL2 und/oder BCL6 (klinisch oft double-hit Lymphoma),
- HIV-positive Patienten,
- Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom oder
- mit extranodalen Lymphomen sowie
- Patienten mit konkomitantem ZNS-Befall,
- einer lymphomatoiden Granulomatose
- oder einem intravaskulären Lymphom.

Rezidivtherapie

Zur Behandlung von DLBCL-Rezidiven stehen verschiedene Optionen zur Verfügung. So kann beispielsweise eine Intensivierung der Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation vorgenommen werden. Des Weiteren können neue Substanzen oder Interventionen zur Anwendung kommen. Zu letzteren gehören «targeted drugs» wie Polatuzumab sowie zelluläre Immuntherapien

S3-LEITLINIE «DIAGNOSTIK, THERAPIE UND NACHSORGE FÜR ERWACHSENE PATIENTEN MIT EINEM DIFFUS GROSSZELLIGEN B-ZELL-LYMPHOM (DLBCL) UND VERWANDTEN ENTITÄTEN»

Herausgeber: Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

Federführende Fachgesellschaft: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO)



Sie erreichen die Leitlinie direkt via QR-Code:

rosenfluh.ch/qr/s3-ll-dlbd

mit chimären Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR-T-Zellen) oder die allogene Stammzelltransplantation. Für manche dieser Verfahren liegt allerdings keine gesicherte Evidenz vor.

Die Auswahl einer geeigneten Therapie erfolgt individuell entsprechend dem vorherigen Krankheitsverlauf, den bereits erfolgten Behandlungen sowie dem Alter und den Komorbiditäten des Patienten und der Abwägung von Nutzen und Risiken der jeweiligen Vorgehensweise. ■

Petra Stölting

Quelle: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL